

Análisis simultáneo de los factores pronósticos de mortalidad en hemodiálisis periódica

L. M. Lou*, J. Pérez Pérez**, A. Sanz París***, R. Alvarez Lipe****, I. García Escribano**, F. Martín Marín****, J. Cebollada**** y J. A. Gutiérrez Colón**

Servicio de Nefrología del Hospital de Alcañiz*, Servicios de Nefrología** y Nutrición*** del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza****.

RESUMEN

La supervivencia de los pacientes en hemodiálisis periódica (HDP) está reducida con respecto a la población general, siendo importante determinar mediante estudios de morbimortalidad los distintos factores de riesgo que permitan establecer un pronóstico de supervivencia y sobre los que en algunos casos podremos actuar para mejorar el tratamiento y la evolución de estos pacientes. El objetivo de este estudio es realizar un análisis simultáneo de las variables que potencialmente influyen en la mortalidad en HDP, identificando factores predictivos y evaluando su relativa influencia en los resultados. Se ha utilizado el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para averiguar la contribución de cada variable al resultado final definido como supervivencia o exitus.

Se estudia la evolución de los pacientes en HDP de tres unidades de hemodiálisis en el período comprendido entre 1992 y 1997. Se incluyen un total de 236 pacientes, con una edad media de $56,5 \pm 15$ años, 140 varones y 96 mujeres, con un tiempo medio de seguimiento de $29,7 \pm 18$ meses. Los parámetros considerados fueron: situación del paciente al ser incluido en el trabajo: edad, sexo, causa de insuficiencia renal y patología asociada. Variables relacionadas con el tratamiento: características de la hemodiálisis (KT/V, PCR), parámetros antropométricos (índice de masa corporal, pliegue cutáneo tricípital, circunferencia muscular del brazo), bioquímicos (creatinina, proteínas totales, albúmina, prealbúmina, linfocitos totales, C3, colesterol, triglicéridos) y encuesta dietética.

Del total de 236 pacientes, fallecen durante el seguimiento 65, el 27,5%. En el análisis univariante registramos en los fallecidos mayor edad, patología asociada y desnutrición; y menor KT/V, PCR, circunferencia muscular del brazo, creatinina, albúmina, prealbúmina y linfocitos. En el modelo de regresión de Cox utilizando los parámetros que presentaron significación estadística en el análisis univariante, tiene relación directa con la mortalidad la edad (riesgo relativo (RR) = 1,0335), el sexo varón (RR = 1,5196), la patología extrarrenal (RR = 1,1824) y la albúmina plasmática (RR = 0,1891). En la evolución de las distintas variables, se incrementan los valores del KT/V y PCR, pero apenas se modifican los parámetros bioquímicos o nutricionales, siendo difícil recuperar sus valores una vez descendidos.

Recibido: 4-VII-97.

En versión definitiva: 1-XII-97.

Aceptado: 6-XII-97.

Correspondencia: Dr. Luis Miguel Lou Arnal.
Servicio de Nefrología.
Hospital Miguel Servet.
Pza. Isabel la Católica, 3.
50012 Zaragoza.

La supervivencia de estos pacientes va a depender fuertemente de las condiciones a la entrada en hemodiálisis (edad, sexo y patología asociada). En su manejo, será importante conseguir una calidad de diálisis adecuada y un correcto estado nutricional. Esta actuación deberá ser precoz y mantenida, puesto que el empeoramiento de estos parámetros (por diálisis insuficiente, procesos intercurrentes, ingesta inadecuada) conduce a un deterioro de difícil recuperación.

Palabras clave: **Hemodiálisis. Mortalidad. Albúmina. Nutrición.**

RISK FACTORS FOR MORTALITY IN LONG TERM HEMODIALYSIS

SUMMARY

We studied a number of variables suspected of affecting the mortality rate during long term hemodialysis to identify those that were risk factors and to measure their relative weight. We used the Cox model of proportional regressive risk to establish the contribution of each variable to the final result - survival or death.

We analysed the longitudinal data obtained from 1992 to 1997 from all hemodialysis patients in three hospital dialysis units. Over the 5 year period we studied 236 patients (140 male/96 female, average age 56.5 ± 15 years). The variables studied were age, sex, primary renal disease, comorbid conditions, KT/V, PCR, body mass index, arm muscle circumference, serum creatinine, total protein, albumin, prealbumin, C3, cholesterol and triglycerides, blood lymphocyte count and dietary intake.

During the study 65 (27.5%) patients died. In those who died, age was higher, comorbid conditions more common and KT/V, PCR, creatinine, arm muscle circumference, serum albumin and prealbumin, lymphocyte and caloric intake lower than in the survivors. The relative risk (RR) was: age 1.03, sex (male) 1.52, comorbid conditions 1.18 and plasma albumin 0.18. During the course of dialysis KT/V and PCR were increased but the biochemical and nutritional parameters hardly changed; once depressed they showed little recovery.

The survival of patients starting dialysis depends on their condition when they start (age, comorbid conditions). They should be given adequate dialysis and their nutritional state should be corrected. This action must be early and sustained since once nutritional parameters have worsened through inadequate dialysis or deficient intake of nutrients, they are difficult to restore.

Key words: **Hemodialysis. Mortality. Albumin. Nutrition.**

INTRODUCCION

El objetivo del tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es prolongar la supervivencia de los pacientes y mantener su calidad de vida. Sin embargo, la diálisis sólo en parte puede suplir la función renal, y la expectativa de vida de estos pacientes está marcadamente reducida. Además,

la plena rehabilitación y reinserción social son objetivos todavía lejanos para una mayoría de enfermos¹⁻³.

En buena parte, estos resultados están influidos por la aceptación creciente de enfermos con edad avanzada y patología extrarrenal grave⁴, pero debemos plantearnos que a pesar de los continuos avances experimentados queda todavía mucho trabajo por hacer. En este sentido los estudios de morbilidad y mortalidad

dad son importantes para establecer un pronóstico de supervivencia en base a los distintos factores de riesgo, para localizar las variables predictivas de mortalidad sobre las que en algunos casos podremos actuar para mejorar la evolución de estos pacientes y para calibrar y justificar cambios en el tratamiento de la IRCT apoyándonos en la demostración de unos mejores resultados.

La morbimortalidad en diálisis se asocia con múltiples variables, por lo que es complejo su estudio. Entre ellos destacan las características demográficas (edad, sexo, raza), la causa de insuficiencia renal crónica, la patología asociada, la situación socioeconómica y psicología, la calidad del tratamiento dialítico y el estado nutricional^{1,2,5-9}.

El objetivo de este estudio prospectivo es realizar un análisis simultáneo de las variables que potencialmente influyen en la mortalidad en hemodiálisis periódica (HDP), identificando factores predictivos y evaluando su relativa influencia en los resultados. Se ha utilizado el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para averiguar la contribución de cada variable al resultado final definido como supervivencia o exitus. Centramos nuestra atención en los factores que podrían ser clínicamente controlables en un intento de mejorar la supervivencia y calidad de vida de nuestros pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Se estudia la evolución de todos los pacientes en programa de hemodiálisis periódica de los servicios de Nefrología del Hospital Clínico Universitario, del Hospital Miguel Servet y del Hospital de Alcañiz. Se realiza su seguimiento desde febrero de 1992 o desde el inicio de hemodiálisis periódica si ésta fue posterior hasta el final del estudio en febrero de 1997 o hasta su fallecimiento. Se recogen las variables que describen la situación del paciente en el momento de su inclusión (factores demográficos, causa de IRCT y patología asociada), se determinan las variables relacionadas con el tratamiento (características de la hemodiálisis, parámetros antropométricos y bioquímicos) y se registran los exitus. Los pacientes trasplantados se consideraron como fin de estudio vivos, siendo el tiempo de seguimiento desde que el sujeto entra en el estudio hasta la fecha del trasplante.

Características de la población

Se incluyen un total de 236 pacientes, con una edad media de $56,5 \pm 15$ años (rango 17-89 años), 140 varones (59,3%) y 96 mujeres (40,7%); con un

tiempo medio de seguimiento de $29,7 \pm 18$ meses (rango 2-60 meses). De ellos, 121 se encontraban en hemodiálisis en 1992 y 115 iniciaron diálisis con posterioridad. Las causas de insuficiencia renal fueron: glomerulonefritis primaria 17,8%, glomerulonefritis secundaria 4,2%, nefropatía intersticial 18,2%, nefroangiosclerosis 11,9%, enfermedad poliquística 12,3%, nefropatía diabética 14,8%, no filiada 14,4% y otras 6,4%. El tiempo medio de estancia en HDP fue de $65,4 \pm 45$ meses (rango 2-255 meses).

Características del tratamiento sustitutivo

Los pacientes recibían el tratamiento sustitutivo rutinario mediante hemodiálisis en las unidades participantes, con el objetivo de mantener al paciente libre de síntomas y con una adecuada rehabilitación. No se emplearon dializadores celulósicos, siendo la proporción de dializadores de celulosa regenerada del 65% y sintéticos del 35%. El líquido de diálisis fue fundamentalmente bicarbonato, en un 95% de los casos. El tiempo de diálisis oscilaba entre 9-14 horas semanales distribuidas en tres sesiones, con una duración media de 220 ± 20 minutos y un flujo sanguíneo de 280 ± 24 ml/min. El flujo del líquido de diálisis habitual es de 500 ml minuto. El 48% de los pacientes recibían tratamiento con calcitriol oral, el 56% con EPO y el 49% con drogas hipotensoras.

Parámetros a estudio

Se recogen las siguientes variables independientes o predictivas:

– Variables que describen la situación clínica del paciente al ser incluido en el estudio¹⁰.

Se consideran los datos demográficos (edad, sexo), la causa de insuficiencia renal y la existencia de diabetes y de hipertensión arterial. Se valora globalmente la patología asociada según los aspectos usualmente utilizados en distintos estudios^{1,8,11,12}, incluyéndose cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad neurológica, soporte sociofamiliar y un último epígrafe con otras patologías (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, historia de neoplasias, hepatopatía, etc.). Se puntuaba cada apartado según criterio de los facultativos responsables entre 0 y 3 puntos, según los siguientes datos: cardiopatía isquémica: 0, ausente; 1, alteraciones en el ECG; 2, antiguo infarto agudo de miocardio o episodios aislados de angor con estabilidad actual; 3, clínica isquémica actual. Insuficiencia cardíaca: 0, ausente; 1, episodios aislados; 2, insuficiencia

cardíaca compensada; 3, insuficiencia cardíaca descompensada. Patología neurológica: 0, ausente; 1, episodios de isquemia cerebral bien recuperados; 2, accidente cerebrovascular o atrofia multiinfarto con ligeros déficits; 3, patología isquémica o hemorrágica con déficits funcionales importantes. Soporte sociofamiliar: 0, bueno; 1, suficiente; 2, problemas de colaboración familiar, no adecuada integración social, difícil adecuación psicológica del paciente; 3, mal soporte familiar y social, mala adecuación psicológica del paciente. La puntuación obtenida se sumaba, obteniéndose de esta forma el total de patología asociada para cada paciente. Se incluye el soporte sociofamiliar dentro de estos factores de comorbilidad puesto que influye de manera importante en el seguimiento de las indicaciones de tratamiento, dieta, rehabilitación, etc., y por tanto en el estado clínico del paciente¹³.

– Variables relacionadas con el tratamiento:

Se recogen a lo largo del período de observación e incluyen:

– Parámetros bioquímicos: Se determinaron cada 4 meses, antes de la diálisis de mitad de semana: urea, creatinina plasmática (Crp), proteínas totales, albúmina, prealbúmina, hemoglobina, hematocrito, linfocitos totales, C3, colesterol y triglicéridos.

– Cinética de la urea: Todos los pacientes se sometieron cada 6 meses al estudio de la cinética de la urea. El BUN1 se determinó prediálisis de mitad de semana, el BUN2 entre 1-2 minutos después de la diálisis de mitad de semana y el BUN3 prediálisis de la última sesión de la semana. El KT/V se calculó a partir del modelo monocompartimental de volumen fijo, asumiendo que el volumen de distribución de urea (VDU) es un compartimento único e igual al agua corporal total, que no varía durante la HD ni en el período interdialítico. Se consideró la función renal residual (Kru), y el VDU se determinó según las fórmulas de Watson y cols.¹⁴. La generación de nitrógeno ureico (G) se calculó a partir del incremento del BUN durante el período interdialítico (Ti). La tasa de catabolismo proteico se normalizó con arreglo al peso magro, expresándose en g/kg/día. Las fórmulas empleadas fueron las siguientes:

VDU (en litros): Hombres: $2,1147 - (0,09516 \times \text{edad}) + (0,1074 \times \text{talla en cm}) + (0,3362 \times \text{peso en kg})$

Mujeres: $-2,097 + (0,1009 \times \text{talla en cm}) + (0,2466 \times \text{peso en kg})$.

$KT/V = \ln [(BUN1 - BUN2) + Kru]$

$G = (BUN3 - BUN2) \times VDU/Ti$

$PCR (g/kg/día) = 9,35 G + 0,294 VDU$

– Parámetros antropométricos: En la valoración nutricional se incluye la determinación anual de los parámetros antropométricos peso seco, talla, pliegue cutáneo tricipital (PCT) y circunferencia del brazo. Con estos datos se calcula el porcentaje de peso ideal (PPI), el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia muscular del brazo (CMB), según las fórmulas habituales¹⁵. Se comparan los resultados con los valores de la población sana¹⁶ y se expresan en porcentajes con respecto al percentil 50 para su sexo y edad.

– Encuesta dietética: Se realizó de forma anual por el método de registro alimentario de 7 días. Los pacientes fueron entrevistados por un endocrinólogo de la unidad de nutrición que les aleccionó para registrar los alimentos y bebidas ingeridas a lo largo de 7 días, así como a describir su forma de elaboración.

El estado nutricional se clasificó globalmente en normal, desnutrición leve, desnutrición moderada y desnutrición severa, según parámetros recogidos en estudios previos^{17,18}.

Los fallecimientos en el período estudiado se englobaron dentro de las siguientes causas: enfermedad coronaria, otras causas cardíacas, patología neurológica, infección, tumores, deterioro progresivo sin causa orgánica concreta, desconocida y otras.

Análisis de los datos y estadística

En este trabajo consideramos dos tipos de pacientes: los que ya llevaban un tiempo variable en hemodiálisis al ser incluidos en el estudio en 1992 y los que se incluyeron con posterioridad al iniciar tratamiento dialítico. Ambos grupos son similares en edad ($55,6 \pm 14$ años los primeros frente a $56,5 \pm 16$ años los segundos), sexo (59% varones frente a 60%) parámetros de calidad de diálisis (KT/V $1,03 \pm 0,2$ frente a $1,03 \pm 0,2$), grado de desnutrición (44,4% de desnutrición moderada-severa frente a 42,2%), albúmina ($3,77 \pm 0,5$ g/dl frente a $3,81$ g/dl) y supervivencia (comparación Log-Rank de curvas de supervivencia, diferencia no significativa, $p = 0,76$), y las conclusiones al estudiarlos por separado son similares al estudiarlos conjuntamente. Por este motivo y para conseguir una mayor claridad en la expresión de los resultados, unificamos los dos grupos de pacientes en vez de expresar los resultados por separado.

Se plantean dos enfoques: en primer lugar se recogen las características de los pacientes y se realiza el seguimiento de los mismos reflejando la variación de los distintos parámetros a lo largo del tiempo y sus correlaciones, y comparando la media

Tabla I. Distribución de los trasplantes renales y de los exitus a lo largo del período de observación.

Meses seguimiento	0	12	24	36	48	60
Pacientes en estudio	236	174	124	69	55	48
Trasplantados		18	23	22	3	2
Exitus		26	12	16	6	5

de las distintas determinaciones en vivos y fallecidos. Se expresa el valor de cada variable como media \pm desviación estándar. Las variables independientes son analizadas por separado mediante una comparación univariante de la supervivencia: se utiliza la comparación de las medias de cada variable para paciente vivos y fallecidos mediante la t de Student para las variables numéricas o mediante el chi cuadrado en el caso de variables cualitativas. Se realiza la comparación de las curvas de supervivencia actuarial Log Rank. Los valores de los parámetros evolutivos empleados en la comparación univariante (KT/V, albúmina, etc.) son la media de las determinaciones en cada paciente. Se estudia la correlación entre las distintas variables mediante el coeficiente de correlación de Pearson y se valora la evolución en el tiempo de los parámetros estudiados en conjunto y según la evolución del paciente mediante análisis de la varianza. Se considera significativa una P inferior a 0,05.

A continuación, aquellas variables asociadas significativamente con la supervivencia en este primer estudio se incluyen en el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, repitiéndose el análisis con diferentes combinaciones de variables. Este modelo permite definir el riesgo de fallecer en un momento dado en función de un grupo de variables predictivas, permitiéndonos seleccionar los mejores predictores de mortalidad y establecer la importancia relativa de cada uno. Los análisis de supervivencia se realizaron con el valor de las distintas variables a la entrada del paciente en el estudio¹⁹.

RESULTADOS

Del total de 236 pacientes, fallecen durante el seguimiento 65, el 27,5%. La causa de muerte fue: enfermedad coronaria 15,4%; otras causas cardíacas 16,9%, patología neurológica 6,2%, infección 10,8%, tumores 3,1%, deterioro 13,8%, desconocida 26,2% y otras 7,6%. La distribución de los pacientes que continuaban en estudio, trasplantados o fallecidos queda reflejada en la [tabla I](#).

La incidencia de patología asociada fue elevada, de tal forma que en el 83% de los casos se registraba alguna alteración clínica relevante, destacando un 53,6% de pacientes con patología cardíaca. Obtenemos una puntuación media $4,2 \pm 2$, siendo significativamente superior en los pacientes fallecidos ([tabla II](#)). No presentaban datos de desnutrición el 28,8%, y presentaban desnutrición leve el 27,7%, moderada el 24,2% y severa el 20,3%.

La [tabla III](#) muestra las variables clínicas y analíticas en los pacientes fallecidos y en los vivos, y su comparación univariante. En el grupo de fallecidos la edad es superior, con un valor de KT/V y PCR más bajo y una menor duración de la diálisis. Entre los parámetros antropométricos, la CMB es menor y entre los bioquímicos destacan valores inferiores de albúmina, prealbúmina, creatinina y linfocitos totales. El porcentaje de hipertensión, diabetes y desnutrición moderada-severa fue superior entre los fallecidos. En la encuesta dietética apreciamos similar ingesta proteica aunque con menor ingesta calórica. En la [tabla IV](#) se expresan los va-

Tabla II. Puntuación de patología asociada y comparación entre vivos y fallecidos.

	Porcentaje pacientes > 0	Puntuación global	Media vivos	Media fallecidos	P
Cardiopatía isquémica	35,2	1,10 \pm 0,8	0,97 \pm 0,9	1,51 \pm 1	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	38,3	1,16 \pm 0,7	0,96 \pm 0,7	1,21 \pm 1	< 0,01
Patología neurológica	8,3	1,02 \pm 0,8	0,76 \pm 0,7	1,04 \pm 0,9	< 0,05
Soporte sociofamiliar	28,7	0,41 \pm 0,7	0,32 \pm 0,7	0,52 \pm 0,8	< 0,05
Otras patologías	32,3	0,76 \pm 0,9	0,52 \pm 0,8	1,03 \pm 0,7	< 0,05
Total	83	4,2 \pm 2	3,5 \pm 2	5,5 \pm 2	< 0,001

Tabla III. Comparación univariante de variables clínicas y analíticas entre los pacientes que fallecen y los que sobreviven.

Variables estudiadas	Fallecidos total: 65	Vivos total: 171	P
Edad (años)	64,5 ± 11	53,5 ± 15	< 0,0001
Estancia HDP (meses)	3,60 ± 39	38,8 ± 44	NS
KT/V	1,0 ± 0,3	1,15 ± 0,25	0,0005
PCR g/kg/día	0,99 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,0002
Horas HDP	10,8 ± 1,8	11,4 ± 1	0,0129
PPI	98,7 ± 12	103,4 ± 10	NS
IMC kg/m ²	23,7 ± 4	24,5 ± 4	NS
IMC % percentil 50	90,7 ± 15	95,04 ± 16	NS
PCT mm	12,3 ± 5	12,3 ± 6	NS
PCT % percentil 50	90,1 ± 34	94,2 ± 39	NS
CMB	21,5 ± 3	22,6 ± 3	0,0118
CMB % percentil 50	87,4 ± 11	92,5 ± 11	0,0015
Proteínas totales g/dl	6,5 ± 0,5	6,6 ± 0,5	NS
Albumina g/dl	3,56 ± 0,56	3,96 ± 0,49	< 0,0001
Prealbumina mg/dl	23,1 ± 7	26,4 ± 6	0,0003
Crp prediálisis mg/dl	9,7 ± 2,2	11,3 ± 3	< 0,0001
Colesterol mg/dl	187,7 ± 46	186,2 ± 46	NS
Triglicéridos mg/dl	182,1 ± 90	172,7 ± 102	NS
Linfocitos totales	1.272 ± 491	1.484 ± 468	0,0032
HTA %	67,7%	43,9%	0,0019
Diabetes %	33,8%	15,8%	0,0041
Grado desnutrición Moderada-Severa %	57,8%	37,0%	0,0081
Ingesta proteica (g/kg/día)	1,31 ± 0,5	1,36 ± 0,42	NS
Ingesta calórica (kcal/kg/día)	29,02 ± 9,2	33,9 ± 11,7	< 0,0001

HDP: Hemodiálisis periódica. PPI: Porcentaje de peso ideal. IMC: Índice de masa corporal. PCT: Pliegue cutáneo tricóptico. CMB: Circunferencia muscular del brazo. Crp: Creatinina plasmática. NS: No significativo.

lores que adquirieron significación mediante el Log-Rank.

En cuanto a la evolución de las distintas variables a lo largo del tiempo, se produce un incremento significativo en el KT/V (pasa de 0,96 ± 0,3 en 1992 a 1,27 ± 0,2 en 1997; p < 0,001) y en el PCR (pasa de 1,05 ± 0,2 g/kg/día a 1,14 ± 0,2 g/kg/día; p < 0,01) (fig. 1), un descenso de los valores de CMB (pasa de 23,5 ± 3 a 21,2 ± 3, p < 0,01) y se mantienen estables el IMC, el PCT (fig. 2) y los parámetros bioquímicos de creatinina y albúmina (fig. 3). La albúmina plasmática media fue menor de 3,8 g/dl en 92 pacientes (39%), y desciende en alguna determinación por debajo de 3,8 g/dl en 107 (45,3%), siendo reseñable el hecho de que en este caso el 75% de los pacientes mantuvieron valores descendidos, mientras que tan sólo el 25% recuperaron sus valores previos.

Los pacientes con hipertensión arterial presentaban mayor puntuación de patología asociada (4,6 ± 2,2 frente a 3,7 ± 2,3 en normotensos; p < 0,01); los diabéticos presentaban también mayor patología asociada (5,5 ± 2,5 frente a 3,4 ± 2,3 en no diabé-

Tabla IV. Comparación Log-Rank de las curvas de supervivencia.

Parámetros	Condiciones comparadas	P
Edad	> 60 y < 60 años	0,00003
Patología asociada	> 4,2 y < 4,2	0,0046
Grado desnutrición	Leve/normal y Moderada/severa	0,013
KT/V	> 1 y < 1	0,038
PCR	> 1 y < 1 g/kg/día	0,032
CMB	> 22 y < 22	0,016
Creatinina	> 9 y < 9 mg/dl	0,0005
Albumina	> 3,5 y < 3,5 g/dl	0,0013
Prealbumina	> 24 y < 24 mg/dl	0,0038
Linfocitos	> 1.200 y < 1.200/mm ³	0,015
HTA	Sí/No	0,0082
Diabetes	Sí/No	0,0008

CMB: Circunferencia muscular del brazo.

ticos; p < 0,001) menor albúmina plasmática (3,65 ± 0,6 g/dl frente a 3,87 ± 0,5 g/dl; p < 0,05) menor Crp (9,2 ± 2,1 mg/dl frente a 11,4 ± 2,6 mg/dl, p < 0,001) y menor CMB (21,5 ± 3,1 frente a 22,6 ± 3; p < 0,05).

La tabla V resume los resultados del análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Además del sexo y la edad, la albúmina plasmática y la patología asociada aparecen como factores predictivos de mortalidad. La concentración de albúmina plasmática es la variable más significativa, sus bajos niveles se asocian con incremento del riesgo de mortalidad (el coeficiente estándar es negativo). El valor pronóstico de otros factores como diabetes, hipertensión, KT/V, PCR, Crp, IMC, CMB queda eliminado al incluir la albúmina y la patología asociada.

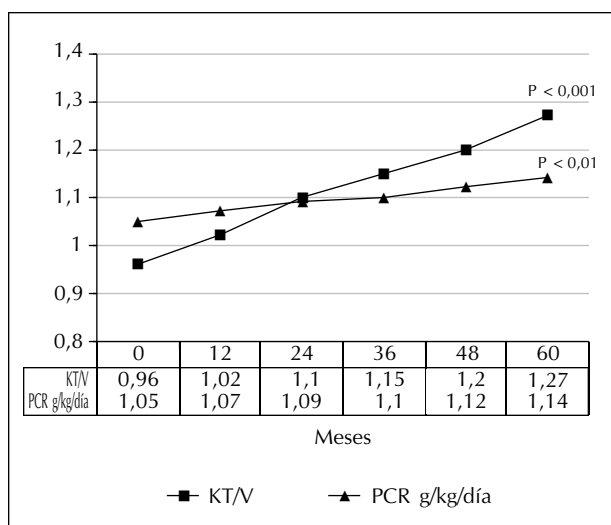


Fig. 1.—Evolución de los parámetros de diálisis.

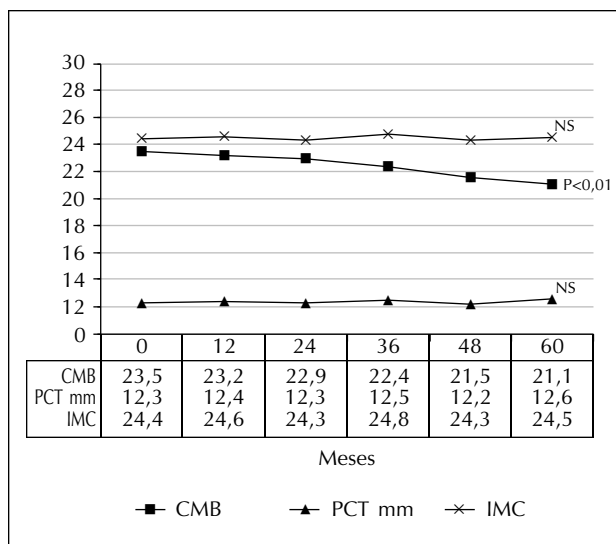


Fig. 2.—Evolución de los parámetros antropométricos.

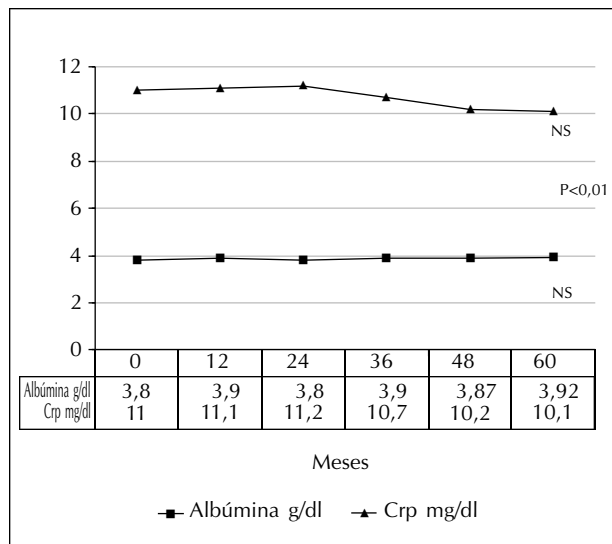


Fig. 3.—Evolución de los parámetros bioquímicos.

Tabla V. Análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Variables	Coefficiente (Beta)	Error estándar	Beta/error estándar	P
Edad	0,0400	0,0112	12,6675	0,0004
Sexo	0,4859	0,1332	13,3155	0,0003
Patología	0,1915	0,0545	12,3512	0,0004
Albúmina	-1,6653	0,2215	56,5491	< 0,0001
Exp beta (riesgo relativo)		Intervalo de confianza 95%		
Edad	1,0335	1,0109 - 1,0566		
Sexo	1,5196	1,1729 - 1,9688		
Patología	1,1824	1,0607 - 1,3182		
Albúmina	0,1891	0,0998 - 0,2514		

Entre las correlaciones más significativas destacamos las existentes entre los parámetros de diálisis KT/V y PCR ($r = 0,39$; $p < 0,001$); entre la CMB y la Crp ($r = 0,41$; $p < 0,001$); entre albúmina y proteínas totales ($r = 0,39$; $p < 0,01$); y entre albúmina y prealbúmina ($r = 0,48$; $p < 0,001$). No encontramos correlación entre albúmina y parámetros de diálisis o parámetros antropométricos.

DISCUSION

El interés por encontrar factores pronósticos de mortalidad en hemodiálisis se ha visto incrementado en los últimos años con la publicación de multitud de trabajos sobre este tema, buscando dos objetivos; por una parte valorar la supervivencia de los pacientes al inicio de la hemodiálisis en relación a

una serie de variables predictivas fijas [demográficas (edad, sexo), causa de IRCT y patología extrarrenal asociada], y por otra estudiar las variables predictivas relacionadas con el tratamiento (calidad de diálisis, parámetros bioquímicos, estado nutricional) que podríamos mejorar para conseguir una mayor supervivencia.

En general, los estudios de supervivencia de los pacientes en HDP son complejos, debido a la importante cantidad de variables que debemos tener en cuenta y a que los resultados en una población son difícilmente extrapolables a otra (por diferencias en criterios de inclusión en tratamiento sustitutivo, diferente patología asociada, diferente distribución de las causas de IRCT, diferente oferta y características del tratamiento sustitutivo, diferente medio socioeconómico, diferencias raciales, etc.). Todo ello justifica un mayor esfuerzo por homogeneizar los

criterios de estudio y resalta la conveniencia de que cada unidad realice el estudio de sus principales factores pronósticos para controlar la evolución de sus pacientes.

En el análisis de supervivencia de nuestra población detectamos unos factores pronósticos de carácter fijo (variables que describen la situación del paciente al ser incluido en el estudio) que aumentan la mortalidad en hemodiálisis: la edad, el sexo (varón) y la patología asociada. Diversos trabajos consideran únicamente estas variables²⁰⁻²². Tanto la hipertensión como la diabetes son factores bien establecidos de mortalidad fundamentalmente cardiovascular en pacientes en hemodiálisis^{5,23-25}. En nuestro estudio son significativos cuando se realiza el análisis univariante, pero no aparecen como predictores en el estudio multivariante. Esto podría deberse a que los pacientes con hipertensión presentan mayor patología asociada, con mayor afectación cardiovascular; y los diabéticos presentan mayor patología asociada, menor albúmina, Crp y CMB, por lo que estos aspectos reflejarían correctamente el estado hipertensivo o diabético y serían los verdaderos factores pronósticos^{7,10}.

En referencia a las variables relacionadas con el tratamiento, los parámetros de diálisis muestran en el análisis univariante un menor KT/V, PCR y menor tiempo de diálisis en los pacientes fallecidos. Recientes estudios multicéntricos han demostrado que elevadas dosis de diálisis disminuyen la tasa de mortalidad^{11,26}, siendo importante el trabajo de Held y cols.¹¹, que confirman este extremo en una amplia población de pacientes en HDP incluyendo en su estudio una detallada consideración de un gran número de variables, entre ellas la patología asociada. Esta relación entre dosis de diálisis y mortalidad se encuentra valorando aquella ya sea por KT/V o por tasa de reducción de urea, que presentan buena correlación entre sí, y les lleva a considerar como recomendables valores de KT/V de 1,3 o tasa de reducción de urea del 70%, ya que con estos valores la reducción de mortalidad conseguida es importante. Por otra parte, Charra y cols.²⁵ y Owen y cols.²⁶ encuentran una relación entre tiempo de diálisis y menor mortalidad, debido principalmente a un más fácil control de peso seco y a un mejor control tensional. Con estas apreciaciones existe una tendencia generalizada a aumentar la dosis de diálisis ajustando el tiempo, las características del dializador y el flujo de sangre, lo que en nuestro estudio conduce a una diferencia significativa entre KT/V y PCR inicial y final.

En el estudio de los parámetros nutricionales encontramos una elevada tasa de malnutrición proteico-calórica en los pacientes en HDP, más marcada

en los fallecidos. En el análisis univariante, la proteína somática reflejada por la CMB y la Crp está marcadamente descendida en los pacientes fallecidos. La Crp baja en condiciones de diálisis adecuada refleja más un déficit nutricional que un correcto tratamiento dialítico¹⁸, aspecto a tener en cuenta al valorar la dosis de diálisis y el estado nutricional. La proteína visceral, reflejada por los parámetros bioquímicos de albúmina, prealbúmina y linfocitos totales también se encuentra descendida en los pacientes fallecidos.

En la encuesta dietética vemos, al igual que otros autores²⁷, que la ingesta proteica parece adecuada, aunque debemos tener en cuenta que las características de su IRCT, de su tratamiento dialítico y en especial la incidencia de procesos intercurrentes pueden exacerbar el catabolismo proteico y disminuir la ingesta, conduciendo a un aporte insuficiente. En este sentido, un menor PCR detectado en el grupo de fallecidos reforzaría esta posibilidad. Sin embargo, la ingesta calórica está disminuida, en especial en el grupo de fallecidos, aspecto que contribuiría a una depleción de la reserva grasa y a un mayor catabolismo proteico con depleción de proteínas.

Por tanto, un peor estado nutricional, con déficits tanto en la proteína somática como en la visceral y con alteraciones en la ingesta, contribuiría a la mortalidad en estos pacientes.

En el análisis multivariante vemos cómo los principales factores pronósticos de mortalidad son la edad, el sexo (varón), la patología asociada al inicio del HDP y la albúmina plasmática. Estos factores tienen un valor predictivo de mortalidad superior al resto de parámetros analizados, y su potencia predictiva anula en el análisis multivariante la significación estadística del resto de parámetros de diálisis, bioquímicos y nutricionales. Por este motivo es difícil estudiar las variables de tratamiento que podríamos modificar para conseguir una mayor supervivencia. Así, son precisos estudios multicéntricos con gran número de pacientes para constatar el valor predictivo de los parámetros de diálisis^{11,26}, ya que trabajos con menor población no encuentran significación en el análisis multivariante^{8,28}.

Pequeñas variaciones en los niveles de albúmina incrementan de forma importante la mortalidad, incluso dentro de rangos próximos a la normalidad²⁸. Sin embargo, su utilidad queda limitada al presentar en general muy pobre correlación con parámetros de diálisis, antropométricos y bioquímicos. Incluso en amplios estudios multicéntricos con elevado número de pacientes no se encuentra correlación entre este importante factor predictivo de mortalidad y los parámetros de diálisis²⁶, y tan sólo en algunos

estudios se correlaciona con la edad o con la Crp⁷. Esto es debido a que sus niveles no sólo reflejan el estado nutricional, sino también otros factores como la calidad de diálisis, el estado de hidratación, el grado de síntesis hepática o la exposición a citoquinas pirógenas.

En el seguimiento de los pacientes se aprecia un ligero descenso de la CMB, permaneciendo sin grandes variaciones el resto de parámetros antropométricos y bioquímicos. Este dato sugiere que estas determinaciones son difícilmente modificables y que cuando sus valores se encuentran descendidos rara vez se recuperan las cifras normales. Por tanto, nuestra actuación debería ser precoz, desde la fase de insuficiencia renal preterminal y en el inicio de la hemodiálisis, para intentar mantener de forma adecuada estos parámetros.

Los trabajos como el nuestro sobre mortalidad en diálisis presentan limitaciones relevantes como consecuencia de la necesidad de considerar un gran número de variables. Por otra parte, predictores fijos como la edad y la patología asociada tienen gran influencia en el resultado final y nos enmascaran la significación de las variables que más nos interesan, las relacionadas con el tratamiento. Además, es difícil estandarizar parámetros como la patología asociada o el grado de malnutrición, y apenas podemos modificar los niveles de determinaciones importantes como la albúmina cuando descienden por debajo de valores adecuados. Consideramos útil controlar estos parámetros y su evolución en los distintos centros, pero serían recomendables estudios multicéntricos con una metodología superponible para obtener resultados concluyentes.

Como actitud a seguir en estos pacientes, parece importante tener en cuenta que su evolución va a depender fuertemente de las condiciones a la entrada de hemodiálisis (edad y patología asociada). En su manejo será importante conseguir una calidad de diálisis óptima, con un objetivo de KT/V superior al considerado hace unos años, en torno a 1,3 y con un adecuado control del peso seco y de la presión arterial. Debemos realizar una monitorización rutinaria de su estado nutricional con una detección y corrección precoz de los déficits, insistiendo en una adecuada ingesta y valorando suplementos dietéticos^{29,30}. Podemos tener un éxito limitado en mejorar el estado nutricional aumentando la diálisis, por tanto ambos componentes deben ser monitorizados y corregidos de forma independiente cuando sean subóptimos. Esta actuación deberá ser precoz y mantenida, puesto que un deterioro en estos pacientes (diálisis insuficiente, procesos intercurrentes, ingesta inadecuada) conduce a un empeoramiento de difícil recuperación.

BIBLIOGRAFIA

1. Port FK: Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 46: 1728-1737, 1994.
2. USRDS 1995: Annual Data Report V. Patient mortality and survival. *Amer J Kidney Dis* 26 (Supl. 2): S69-S84, 1995.
3. Barrio V (Comité de Registro de la SEN): Registro Nacional de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología. Informe 1993. *Nefrología* 16: 307-318, 1996.
4. Chung KS, Jha V: Differences in the care of ESRD patients world-wide: Required resources and future outlook. *Kidney Int* 48 (Supl. 50): S7-S13.
5. Iseki K, Kawazoe N, Osawa A, Kukiyaama K: Survival analysis of dialysis patients in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 43: 404-409, 1992.
6. Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15: 458-482, 1990.
7. Lowrie EG, Lew NL, Huang WH: Race and diabetes as death risk predictors in hemodialysis patients. *Kidney Int* 42 (Supl. 38): S22-S31, 1992.
8. Pérez-García R, González R, Lago M, Anaya F, García Vinuesa MS, Valderrábano F: Factores con valor pronóstico de morbimortalidad en hemodiálisis. *Nefrología* 14 (Supl. 2): 80-88, 1994.
9. Capelli JP, Kushner B, Camiscioli T, Chen SM, Stuccio-White NM: Factors affecting survival of hemodialysis patients utilizing urea kinetic modeling. *Am J Nephrol* 12: 212-223, 1992.
10. Fernández JM, Carbonell ME, Mazzuchi N, Petruccioli D: Simultaneous analysis of morbidity and mortality factors in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 41: 1029-1034, 1992.
11. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Davigdas JT, Bloembergen WE, Greer JW, Hakim RM: The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 50: 550-556, 1996.
12. Degoulet P, Legrain M, Réach I, Aimé F, Devriès C, Rojas P, Jacobs C: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. *Nephron* 31: 103-110, 1982.
13. Hernández-Martínez E, Olié A y el Grupo de Estudio de Nutrición en Hemodiálisis: Estudio Cooperativo de Nutrición en Hemodiálisis I: Material y métodos. *Nefrología* 16: 31-35, 1994.
14. Watson PE, Watson ID, Batt R: Total water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 33: 27-29, 1980.
15. Blumenkranz M, Kopple J, Gutman R, Chan Y, Barbour G, Roberts CH, Shen F, Gandhi V, Tucker T, Curtis F, Coborn J: Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. *Am J Clin Nutr* 33: 1657-1685, 1973.
16. Ricart W, González-Huix F, Conde Y y Grupo para la evaluación de la Composición Corporal de la Población de Cataluña. Valoración del estado de nutrición a través de la determinación de los parámetros antropométricos: nuevas tablas en la población laboral de Cataluña. *Med Clin* 100: 681-691, 1993.
17. Bilbrey GL, Cohen TL: Identification and treatment of protein calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Dialysis & Transplantation* 18: 669-700, 1988.
18. Marcén R, Gámez C, Cal MA y el Grupo de Estudio Cooperativo de Nutrición en Hemodiálisis: Estudio Cooperativo de Nutrición en Hemodiálisis II. Prevalencia de malnutrición proteico calórica en los enfermos en hemodiálisis. *Nefrología* 14 (Supl. 2): 36-43, 1994.
19. Fernández M, Abaira V, Quereda C, Ortuño J: Curvas de supervivencia y modelos de regresión: errores y aciertos en la metodología de aplicación. *Nefrología* 16: 383-390, 1996.
20. Hutchinson TA, Thomas DC, MacGibbon B: Predicting survival in adults with end-stage renal disease: An age equivalence index. *Ann Intern Med* 96: 417-423, 1982.

L. M. LOU y cols.

21. Vollmer WM, Wahl PW, Blagg CR: Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 308: 1553-1558, 1983.
22. Mailloux LU, Bellucci AG, Mossey RT, Napolitano B, Moore T, Wilkes BM, Bluestone PA: Predictors of survival in patients undergoing dialysis. *Am J Med* 84: 855-862, 1988.
23. Vincenti F, Amend WJ, Abele J, Feduska NS, Salvatierra O: The role of hypertension in hemodialysis-associated atherosclerosis. *Am J Med* 68: 363-369, 1980.
24. Rostand SG, Kirk A, Rutsky EA. Relationship of coronary risk factors to hemodialysis-associated ischemic heart disease. *Kidney Int* 22: 304-308, 1982.
25. Charra B, Calzavara E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41: 1286-1291, 1992.
26. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329: 1001-1006, 1993.
27. Quemada M, Sánchez Casajús A: Consumo alimentario de los pacientes en hemodiálisis. *Nefrología* 14 (Supl. 2): 73-79, 1994.
28. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K: Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 44: 115-119, 1993.
29. Ikizler TA, Hakim RM: Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50: 343-357, 1996.
30. Chertow GM, Ling J, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG: The association of intradialytic parenteral nutrition administration with survival in hemodialysis patients. *Amer J Kidney Dis* 24: 912-920, 1994.